[Aus der Medizinischen Universitätsklinik Basel (Vorsteher: Professor Dr. R. Staehelin).]

Ueber die anaphylaktische Reaktion der Leber

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Franz Rumpf
Med. pract. aus Basel

Jena
Gustav Fischer
1918

Von der medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Professor Dr. R. Staehelin.

Abdruck aus der
Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.
I. Teil. Originale. Bd. XXVIII.
Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Die herrschende Theorie der Anaphylaxie, die hauptsächlich von Friedberger[1]) begründet und ausgebaut wurde, führt alle Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks auf rein humorale, im Blute sich abspielende Vorgänge zurück. Sie nimmt an, daß bei der Reinjektion des homologen Antigens in den Organismus eines präparierten, also antikörperhaltigen Tieres eine Reaktion zwischen Antigen und Antikörper, eine Eiweiß-Antieiweißreaktion mit notwendiger Beteiligung des Komplements stattfindet und daß sich dabei ein giftiges Eiweißabbauprodukt bildet, das Anaphylatoxin.

Demgegenüber mehren sich die Stimmen und Beweisgründe, die auf eine maßgebende Beteiligung der Zellen und auf eine veränderte Reaktionsfähigkeit des Gewebes beim Zustandekommen des Shocks hindeuten und die das bloße Zusammentreffen von Antigen und Antikörper im komplementhaltigen Blute des empfindlichsten Tieres für nicht hinreichend halten, um die Symptomatologie des anaphylaktischen Shocks restlos zu erklären.

Es besteht erstens die für alle humoralen Theorien so unbequeme Latenzperiode der passiven Uebertragung.

Schon Otto[2]) schloß daraus, daß eine Verankerung der Antikörper an die Zellen der Tiere stattfinden muß, ehe die Reaktionsfähigkeit des Organismus gegenüber dem normalen Serum geändert wird.

1) E. Friedberger, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., Bd. 4, 1910, p. 636, IV. Mitteilung, und die folgenden Mitteilungen des Autors in späteren Jahrgängen, insbesondere Bd. 18, 1913, p. 227, XXXVII. Mitteilung.

2) Otto, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann, 1907, 2. Erg.-Bd., p. 247; Münch. med. Wochenschr., Bd. 54, 1907, No. 34, p. 1665.

Dieses Verhalten verfolgten Doerr und Ruß[1]) in quantitativ exakten Versuchen. Die Tatsache, daß sich die passive anaphylaktische Versuchsanordnung nicht umkehren läßt, d. h. daß die Injektion von Antigen vor der Einverleibung der Antikörper keine Anaphylaxie erzeugt, ist ohne die Annahme einer Verankerung schwer verständlich.

Coca[2]) findet bei Einverleibung sensibilisierender Antikörper in die Zirkulation eines anderen Tieres, daß jene während der Latenzzeit keine Veränderung erleiden, die sie befähigen würde, bei der Einführung in ein zweites Tier sofortige Ueberempfindlichkeit hervorzurufen. Ebenso verliefen die Experimente von Doerr[3]) negativ, dem anaphylaktischen Reaktionskörper durch Verweilen in der Peritonealhöhle von Meerschweinchen die fehlende momentane Reaktion zu verleihen. Diese Versuche zeigen, daß es bisher nicht gelungen ist, eine Veränderung des Antikörpers im Blute des sensibilisierten Tieres nachzuweisen.

Das Verhalten des Antikörpers im zirkulierenden Blute liefert zweitens Beweise gegen die humorale Theorie.

Weil[4]) zeigt, daß der anaphylaktische Antikörper rasch aus der Zirkulation verschwindet, wenn er normalen Meerschweinchen injiziert wird. Nichtsdestoweniger bleiben die Tiere hochgradig passiv anaphylaktisch; sie sind es sogar noch zu einer Zeit, zu der die gesamte Blutmenge nicht mehr imstande ist, ein anderes normales Meerschweinchen zu präparieren, zu welcher Zeit mithin die Antikörper größtenteils aus dem Blute eliminiert sind. Auch bei aktiver Sensibilisierung weist Weil nur wenig Antikörper in der Zirkulation nach. Bei der Reinjektion des Antigens erreichen die anaphylaktischen Symptome das Maximum ihrer Intensität, obgleich sich nur wenig Antikörper im Blute befinden.

In nach genauen quantitativen Prinzipien ausgeführten Versuchen verfolgten Fenyvessy und Freund[5]) das Verhalten der Mengen des anaphylaktischen Antikörpers im Blute in verschiedenen Intervallen. Sie verglichen den Gehalt des Blutes an Antikörpern mit dem jeweiligen Grade der anaphylaktischen Reaktionsfähigkeit des Tieres und fanden, daß die bloße Anwesenheit von Antikörpern im Blute nicht genügt, um den Shock auszulösen. Ferner zeigen die Autoren, daß die Gegenwart der Antikörper in der Zirkulation nicht erforderlich ist. Da die zur Anaphylaktisierung

---

1) Doerr und Ruß, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., Bd. 3, 1909, p. 181, III. Mitteilung; Bd. 3, 1909, p. 706, IV. Mitteilung.

2) Coca, ebenda, Bd. 20, 1914, p. 622.

3) Doerr, Ergebnisse der Immunitätsforsch., exp. Therapie, Bakt. u. Hygiene, Bd. 1, 1914, p. 283.

4) Weil, Journ. of med. Research, Vol. 27, 1913, p. 497; Vol. 29, 1913, p. 233.

5) Fenyvessy und Freund, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., Bd. 22, 1914, p. 59.

notwendige Antikörpermenge schon nach einer Stunde die Blutbahn verlassen hat, während die Inkubation noch weiter anhält, so müssen wir schließen, daß der bloße Uebertritt des Antikörpers in die Gewebe nicht genügt, sondern daß sich in der zweiten Phase der Latenzperiode wichtige Prozesse abspielen, die erst die volle Reaktionsfähigkeit des Organismus herbeiführen.

Injiziert Weil[1]) einem normalen Meerschweinchen in eine Vene Antikörper, in eine andere Antigen, oder bringt er ein Gemisch beider Faktoren direkt in die Blutbahn, so treten keine nennenswerten Störungen auf. Daraus folgert Weil, daß eine Vereinigung von Antigen und Antikörper in der Zirkulation überhaupt keine Schädigung des betreffenden Tieres involviert; im Gegenteil, der zirkulierende Antikörper schützt die Zellen vor der Einwirkung des Antigens, indem er letzteres neutralisiert. Das aktiv und passiv sensibilisierte Tier reagiert nur deshalb anaphylaktisch, da es nicht genügend Antikörper im Blute hat. Da einerseits die größten Mengen von anaphylaktischen Antikörpern in der Blutbahn nicht genügen, um ein Meerschweinchen sofort ohne Latenz anaphylaktisch zu machen, und da anderseits die Entfernung der Antikörper aus der Zirkulation eine bestehende aktive oder passive Eiweißüberempfindlichkeit nicht beeinträchtigt, läßt sich der Schluß nicht umgehen, daß der anaphylaktische Prozeß nicht in den Körperflüssigkeiten, sondern in fixen Gewebszellen statthat.

Die Tatsache, daß jedes einzelne Organ eines sensibilisierten Tieres durch Reinjektion des Antigens eine starke Veränderung seiner Reaktionsfähigkeit erleidet, macht zum mindesten wahrscheinlich, daß in den Gewebszellen anaphylaktische Vorgänge stattfinden.

Auer und Lewis[2]) fanden den anaphylaktischen Tod bei Meerschweinchen durch Asphyxie bedingt, die offensichtlich durch einen tetanischen Krampf der glatten Bronchialmuskulatur hervorgerufen wird. Der Krampf ist peripheren Ursprungs.

Beim Hunde weisen Biedl und Kraus[3]) nach der intravenösen Reinjektion gleichzeitig mit dem Aufregungszustand des Tieres eine allmählich zunehmende typische Blutdrucksenkung nach, die in einer Verringerung des peripheren Widerstandes, in einer hochgradigen peripheren Vasodilatation ihre Ursache hat. Diese beruht auf einer Lähmung des peripheren vasomotorischen Apparates.

---

1) Weil, s. oben l. c.

2) Auer and Lewis, The Journ. of exp. Med., Vol. 12, 1910, p. 151; Auer, ebenda, Vol. 12, 1910, p. 638.

3) Biedl und Kraus, Wiener klin. Wochenschr., Bd. 22, 1909, p. 363; Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., Bd. 7, 1910, p. 205.

Mauntner und Pick[1]) fanden in ihrer Arbeit über die durch Shockgifte erzeugten Zirkulationsstörungen, daß die Carnivorenleber im anaphylaktischen Shock mit einem Krampfe der Leberkapillaren reagiert, während die Herbivorenleber sich völlig indifferent verhält. Bei verschiedenen Tierspecies konstatierten sie ungleiches Verhalten der Lungen- und Darmgefäße. Sie bestimmten den Füllungs- und Kontraktionszustand der Gefäße teils am lebenden Tiere onkometrisch und durch Druckmessung, teils an dem überlebenden Organ bei künstlicher Durchströmung.

Das Herz wird bei allen Tieren primär in Mitleidenschaft gezogen, je nach der Tierspecies in verschiedenem Grade. Robinson und Auer[2]) sahen im Elektrokardiogramm während des anaphylaktischen Shocks bei Hunden Veränderungen der Herztätigkeit auftreten. Mit der Blutdrucksenkung hängen sie nicht zusammen. Da die Störungen nach dem Durchschneiden der Vagi zum Vorschein kommen, sind sie peripherer Natur und beruhen auf einer primären Läsion des Herzens. Im antianaphylaktischen Zustand beeinflußt eine neuerliche Antigeninjektion den Herzmuskel nicht mehr.

Hecht und Wengraf[3]) konstatierten extrasystolische Störungen, paroxysmale Tachycardie und Block beim Kaninchenherz.

Die gleichen Resultate erhielten Robinson und Auer[4]).

Nach Friedberger und Mita[5]) lassen sich Frösche aktiv sensibilisieren, wobei hauptsächlich bei der Reinjektion des Antigens das Herz geschädigt wird.

Weinberg und Seguin[6]) sehen in der Bluteosinophilie, welche sie 1—3 Tage nach der präparierenden Antigendosis auftreten sahen, eine bloße Koinzidenz und stellen sich vor, daß das Antigen direkt reizend auf die Organe des hämopoëtischen Systems einwirkt.

Hashimoto[7]) fand in seiner Arbeit über Fieberstudien, daß das Wärmezentrum selbst, bzw. die dasselbe darstellenden Ganglienzellen durch die Vorbehandlung mit artfremdem Eiweiß streng spezifisch sensibilisiert werden. Die nach intracerebraler Injektion des zugehörigen Antigens erzeugten Temperaturänderungen sind auf die spezifische Ueberempfindlichkeit des Temperaturzentrums zurückzuführen und wesens-

1) Mauntner und Pick, Münch. med. Wochenschr., Jahrg. 62, 1915, No. 34, p. 1141.

2) Robinson and Auer, The Journ. of exp. Med., Vol. 18, 1913, No. 5, p. 556.

3) Hecht und Wengraf, Zeitschr. f. exp. Med., Bd. 2, 1914, p. 271.

4) Auer and Robinson, The Journ. of exp. Med., Vol. 18, 1913, p. 450.

5) Friedberger und Mita, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., Bd. 10, 1911, p. 362, XIX. Mitteilung.

6) Weinberg et Seguin, Soc. biol. Compt. rend., T. 76, 1914, p. 585

7) Hashimoto, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 78, 1915, p. 370.

gleich dem anaphylaktischen Temperatursturz und anaphylaktischen Fieber, die durch intravenöse Antigenzufuhr hervorgerufen werden. Die beiden Temperaturreaktionen sind in der Hauptsache auf Erregbarkeitssteigerung mit erhöhter Erschöpfbarkeit des Wärmezentrums zurückzuführen.

Loening[1]) untersuchte den Gasstoffwechsel im anaphylaktischen Shock. Bei unvorbehandelten gesunden Tieren war die Seruminjektion nicht imstande, erhebliche Schwankungen der Gaswechsel- und Körpertemperaturkurve hervorzurufen; die vorbehandelten Tiere zeigten im anaphylaktischen Shock mit den schwersten Krankheitserscheinungen ein Darniederliegen des respiratorischen Stoffwechsels und einen Tiefstand der Eigenwärme.

Schlecht und Weiland[2]) ergründeten die Wirkung des anaphylaktischen Shocks auf einzelne Organe mittels des Röntgenverfahrens. Sie fanden Motilitätsveränderungen des Magens und des Darmes bei Hunden und Meerschweinchen und eine Blähung der Lunge bei Meerschweinchen.

Fröhlich[3]) experimentierte am Mesenterium des sensibilisierten Frosches und erhielt durch Applikation des Antigens auf das Mesenterium eine lokale Reaktion des Gewebes. Im Mikroskope zeigte sich ein spezifisches Oedem im lockeren, faserigen Bindegewebe, eine Stase in den Blutgefäßen, Dilatation der Gefäße und eine Verquellung der Nerven von streng spezifischer Art. Da sich an den lokalen anaphylaktischen Vorgängen die Nerven des Gewebes beteiligen, so vermittelt sich der lokale herdförmige anaphylaktische Reiz durch die Nerven reflektorisch dem Gesamtorganismus; der allgemeine Shock ist zum größten Teil reflektorische Nervenwirkung.

Nach Yamanouchi[4]) zeigen Nerven sensibilisierter Tiere bei lokalem homologem Antigenzusatz eine Verminderung ihrer Erregbarkeit (gemessen mit Apparat von Dubois-Reymond).

Daß die Leber bei manchen Tierarten eine wichtige Rolle für das gesamte Vergiftungsbild spielt, geht aus den Versuchen von Manwaring[5]) hervor. Er unterband temporär Aorta und Vena cava inferior oberhalb des Zwerchfells: die obere Hälfte des anaphylaktischen Hundes reagiert nun nicht mehr auf Serumeinspritzungen; die Gewebe oberhalb des Zwerchfells sind primär nicht an der anaphylaktischen Reaktion beteiligt. Indessen schützt eine vollständige Entfernung der Eingeweide vom Pylorus bis zum Rectum einschließlich des Pankreas, der Nieren, der Milz, des Uterus etc. nicht vor dem Shock. Daraus müssen wir den Schluß ziehen, daß das wesentliche primäre anaphylaktische Organ das einzige ist, das sich

1) Loening, ebenda, Bd. 66, 1911, p. 84.

2) Schlecht und Weiland, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 8, 1913, p. 334.

3) Fröhlich, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., Bd. 20, 1914, p. 476.

4) Yamanouchi, Annales de l'Institut Pasteur, T. 23, 1909, p. 571.

5) Manwaring, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., Bd. 8, 1911, p. 1.

noch in der Bauchhöhle befindet, nämlich die Leber. Ferner schaltete Manwaring durch Unterbindungen und Umleitungen des Blutstromes die Leber total aus. Derartig vorbereitete Tiere bekommen keinen anaphylaktischen Shock bei der Reinjektion. Manwaringgs Versuche zeigen, daß die Reaktion wenigstens beim Hunde hauptsächlich in der Leber vor sich geht. Ob beim Meerschweinchen die Drüse eine Rolle spielt, ist unentschieden, da schon durch die Sensibilisierung der Bronchialmuskulatur unabhängig von der Leber rasch der tödliche Lungenkrampf herbeigeführt wird. Wir wissen ferner, daß gerade beim Hunde im Gegensatz zum Meerschweinchen sich der anaphylaktische Symptomenkomplex hauptsächlich im Gebiete der Baucheingeweide abspielt. Es ist daher leicht begreiflich, daß mit der künstlichen Ausschaltung der Leber beim Hunde aus dem Kreislauf ein sehr großer Teil sehr reaktionsfähiger Organzellen für die Erzeugung der schweren Vergiftung ungeeignet wird und dadurch der anaphylaktische Shock entweder völlig ausbleibt oder schwach abläuft.

Auch Deneke[1]) fand die Leberveränderungen im Mittelpunkt des Symptomenkomplexes beim Hunde. Es gelang ihm nicht, Tiere mit Eckscher Fistel gegen homologe Antigenzufuhr anaphylaktisch zu machen. Dagegen bedurfte das Antigen der Leberpassage, um im Organismus sensibilisierend wirken zu können. Der anaphylaktische Shock ist um so stärker, je mehr Eiweiß bei der Sensibilisierung durch die Leber geht und je funktionsfähiger die Leber ist. Diese Versuche stellte er an umgekehrten Eck-Hunden an, d. h. Hunden, bei denen die Vena cava in die Vena portae eingebunden wurde, so daß der ganze Blutstrom der unteren Körperhälfte die Leber zu passieren gezwungen war.

Voegtlin und Bertheim[2]) erhielten gleiche Resultate.

Hashimoto und Pick[3]) zeigen, daß auch beim Meerschweinchen die Leber beim Sensibilisierungsprozeß eine Rolle spielt. Sie zerrieben die Leber ohne vorheriges Waschen zu einem halbflüssigen Brei und bestimmten das Verhältnis zwischen Gesamtstickstoff und dem durch Essigsäure unkoagulablen Stickstoff. Unter gegebener Fütterung und entsprechendem Gewicht des Tieres betrug der unkoagulable N 8 Proz. des Gesamt-N in der normalen Meerschweinchenleber. Bei der Leber sensibilisierter Meerschweinchen steigt der Gehalt an unkoagulablem N auf das Dreifache des Gehaltes normaler Meerschweinchenlebern, d. h. der unkoagulable N beträgt 22 Proz. des Gesamt-N. Bei unverändertem Gesamt-N zeigt demnach die Leber sensibilisierter Meerschweinchen eine augenfällige Anreicherung an stickstoffhaltigen Körpern, die nicht den genuinen Eiweißkörpern angehören, sondern Eiweißspaltprodukte darstellen. Da dies auch mit Präparierung minimalster Mengen von Eiweiß der Fall ist, so können die Spaltprodukte nicht von diesem stammen, sondern nur vom Zerfall

1) Deneke, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., Bd. 20, 1914, p. 501.

2) Voegtlin and Bertheim, Journ. of Pharm. and exp. Ther., 1911, No. 6.

3) Hashimoto und Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 76, 1914, p. 89.

des körpereigenen Eiweißes. In anderen Organen findet man keine vermehrte Proteolyse. Entmilzt man die Meerschweinchen und sensibilisiert sie unmittelbar darauf, so werden die Tiere anaphylaktisch, der Abbau der Leber, die sich wie beim nicht sensibilisierten Tiere verhält, bleibt aus Der intravitale Abbau steht also mit dem Shock nicht in ursächlicher Beziehung, er ist ein selbständiges, den übrigen Erscheinungen koordiniertes Phänomen und kann als Ausdruck der spezifisch gesteigerten Funktion aufgefaßt werden.

In einer späteren Arbeit befassen sich Pick und Hashimoto[1]) mit der postmortalen Autolyse der Leber. Es gelingt sowohl durch Zusatz von Serum eine Sensibilisierung des Leberbreies normaler Meerschweinchen, die in einer bedeutenden Steigerung des autolytischen postmortalen Leberzerfalles ihren Ausdruck findet, als auch durch Zufügen von homologem Antigen zum sensibilisierten Leberbrei eine Shockwirkung, die sich in einer völligen Hemmung oder bedeutenden Verminderung der Leberautolyse kundgibt. Diese spezifische Shockwirkung kann auch erzeugt werden durch homologen Antigenzusatz zum autolysierten Brei sensibilierter Meerschweinchen.

Ferner spricht gegen eine humorale Theorie, daß der anaphylaktische Zustand bestehen bleibt, wenn das Blut eines sensibilisierten Meerschweinchens entfernt und durch normales Blut eines gesunden Tieres ersetzt wird.

Manwaring[2]) wusch das Blut eines mit Serum sensibilisierten Hundes mit Ringerlösung aus und ersetzte es durch das Blut von zwei oder noch mehr großen Hunden. Obgleich ein solches Tier von seiner persönlichen Blutmenge nur noch geringe Spuren besitzen kann, so ist es imstande, auf Serumeinspritzungen stark zu reagieren. Der Autor zieht den Schluß, daß das bei diesem Tiere noch vorhandene „Anaphylaktin" Körper darstellt, die an fixe Gewebszellen gebunden sind.

Coca[3]) durchspülte sensibilisierte Meerschweinchen mit dem defibrinierten Blute eines normalen Meerschweinchens in solcher Menge, um schätzungsweise das Blut des Versuchstieres bis auf einen kleinen Rückstand zu entfernen. Aktiv und passiv sensibilisierte Meerschweinchen, denen auf die Weise ihr eigenes Blut entzogen wurde, blieben im höchsten Grade überempfindlich.

Beweisend für den zellulären Sitz der Reaktion in den einzelnen Organen sind die Versuche, die an isolierten, vom Blute und Serum befreiten Geweben ausgeführt wurden.

---

1) Pick und Hashimoto, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., Bd. 21, 1914, p. 237.

2) Manwaring, ebenda, Bd. 8, 1911, p. 1.

3) Coca, ebenda, Bd. 20, 1914, p. 622.

Schultz[1]) isolierte einzelne Gewebsarten, vornehmlich glatte Muskelfasern aus dem Darme, dem Uterus, der Blase, der Aorta etc. und prüfte ihre Reaktionsfähigkeit beim Kontakt mit verschiedenem Eiweißantigen. Schon die glatten Muskelfasern normaler Meerschweinchen ziehen sich bei der Einwirkung artfremder Sera sofort zusammen; waren die Tiere sensibilisiert, so zeigte sich auf homologen Antigenzusatz ein viel höherer Grad von Kontraktilität.

Dale[2]) durchspülte die Gefäße des Uterus mit Ringerlösung, um das Blut und das Serum vollständig aus dem Organ zu entfernen, und suspendierte ihn in ein Bad von Ringerlösung. Die Kontraktionen verzeichnete ein Myograph, das Eiweißantigen wurde dem Bade zugesetzt. Dale konstatierte: Der Uterus eines aktiv oder passiv präparierten Meerschweinchens kontrahiert sich schon bei Zusatz des Antigens in Verdünnungen 1 : 100 000, während ein normaler Uterus nicht reagiert. Heterologe Antigene wirken nicht als Reiz. Hatte der anaphylaktische Muskel auf Antigenkontakt mit maximaler Kontraktion geantwortet, so erwies er sich als desensibilisiert, als antianaphylaktisch; erneute Einwirkung von Antigen erzielte keinen Effekt, wohl aber konnte ein solcher in vitro desensibilisierter Muskel wieder passiv resensibilisiert werden, wenn man ihn einige Stunden in antikörperhaltiges Serum brachte. Der normale Uterus ließ sich passiv empfindlich machen, sobald man das normale Organ von den Gefäßen aus mit antikörperhaltiger Flüssigkeit durchspülte und diese wieder mit Ringerlösung auswusch.

Dale konnte in der isolierten, von Ringerlösung durchspülten Lunge einen Bronchialkrampf auslösen, sobald er der Durchströmungsflüssigkeit das Antigen zusetzte. Dieser Krampf darf nach Biedl und Kraus[3]) als zureichende Ursache des Shocks und des akuten Exitus beim Meerschweinchen gelten.

Um den Einwand abzuweisen, daß die Gewebsspalten Serum enthalten, sensibilisiert Weil[4]) Meerschweinchen passiv mit Serum von Kaninchen, die mit Pferdeserum vorbehandelt wurden und die reichlich Antikörper enthalten. Er prüfte die nicht vom Blute ausgewaschenen Uteri gegenüber dem Antigen. Trotz reichlichem Antikörpergehalt blieb jede Reaktion aus. Weil konnte anderseits in gleicher Versuchsanordnung mit einem Serum, das wenig Antikörper enthielt, heftige Kontraktionen des mit Ringerlösung ausgewaschenen Uterus auslösen, wenn er zwischen Sensibilisierung und Prüfung einige Stunden zuwartete. Alle Momente, welche die spezifische Ueberempfindlichkeit der Tiere beeinflussen, modifizieren auch gleichsinnig die Reaktionsfähigkeit des Uterispräparates und umgekehrt, wie die Untersuchungen bei abklingender passiver oder entstehender aktiver Anaphylaxie, besonders auch die Experimente am

1) Schultz, Public Health and Marine Hosp. Hygienic Laboratory Bulletin No. 80, 1912; Journ. of Pharm. and exp. Ther., Vol. 1, 1910, p. 549.

2) Dale, Journ. of Pharm. and exp. Ther., Vol. 4, 1913, p. 167.

3) Biedl und Kraus, s. oben l. c.

4) Weil, Journ. of med. Research, Vol. 30, 1914, p. 87.

Uterus von total oder partiell desensibilisierten Meerschweinchen lehren. In einer neueren Arbeit entfernt Weil[1]) unmittelbar nach der passiven Sensibilisierung den Uterus. Die Reaktionsfähigkeit entwickelt sich erst nach 6 Stunden, entsprechend der Latenzperiode der passiven Anaphylaxie.

Massini[2]) weist die anaphylaktische Reaktion leicht und objektiv am in Ringerlösung suspendierten Meerschweinchendarm nach. Bei aktiver und passiver Anaphylaxie zeigt sich beim Zusatze des Antigens ein starkes Ansteigen der Kurve nach kurzer Latenz von einigen Sekunden. Durch eine neue Zugabe von Serum läßt sich die Reaktion nicht mehr auslösen: der Darm ist antianaphylaktisch geworden. Die gleichen Resultate erhielt Massini, wenn er das Gefäßsystem des Tieres vor Entnahme des Darmes mit Ringerlösung so lange durchspülte, bis sie klar floß.

Cesaris-Demel[3]) durchströmten das überlebende Herz von normalen und sensibilisierten Kaninchen und Meerschweinchen mit Ringerlösung allein, anderseits mit Ringerlösung nach Zusatz des anaphylaktisierenden Serums. Im letzteren Falle zeigte sich starke toxische Wirkung aufs Herz.

Launoy[4]) durchspülte das isolierte Herz sensibilisierter Meerschweinchen mit Ringerlösung, der das betreffende Antigen zugesetzt war, und konstatierte typische Störungen (Tachycardie, Herabsetzung des Schlagvolumens, diastolischer Stillstand etc.). Das Herz, das einen anaphylaktischen Shock durchgemacht hat, ist gegen neuen Serumzusatz unempfindlich.

Unsere Versuche.

Einen weiteren Beitrag für den zellulären Sitz des Shocks konnten wir in Anlehnung an diese Versuche liefern. Wir wählten die Leber, ein für die Anaphylaxie sehr wichtiges Organ (s. oben die Experimente von Manwaring, Deneke, Hashimoto und Pick), das den Vorteil bot, leicht isolierbar und durchblutbar zu sein. Als Indikator nahmen wir eine beliebige Funktion: die Harnstoffsynthese aus Ammoniaksalzen, und untersuchten die Wirkung der homologen Antigenzufuhr in lang dauernden Durchströmungsversuchen auf die von Blut und Serum ausgewaschene Leber eines sensibilisierten Tieres. Der Gehalt an Harnstoff wurde mit der Urease-

---

1) Weil, Journ. of med. Research, Vol. 32, 1915, p. 107.

2) Massini, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., Bd. 25, 1916, p. 179.

3) Cesaris-Demel, Arch. per le Scienze med., Vol. 36, 1912, p. 323; R. Accad. Med. Torino, Sitzung vom 18. II. 1910.

4) Launoy, Soc. biol. Compt. rend., T. 72, 64e année, 1912, p. 403. séance de 9 mars; ebenda, p. 815, séance de 25 mai

Ferment-Methode bestimmt, die relativ einfach ist und deren Werte quantitativ richtige Resultate zulassen. Wir benützten die Lebern von mit Menschenserum vorbehandelten Meerschweinchen. Dieses Tier wählten wir, da es am leichtesten und sichersten zu sensibilisieren ist. 2–3 Tage vor dem Versuche erhielten die Meerschweinchen keine Nahrung mehr, da in Hungerlebern bei der Durchblutung nur spärliche Mengen von Harnstoff abgeschieden werden [Loeffler[1])]. Die Methode der Durchblutung ist die von Loeffler[1]), die er bei Hunden und Kaninchen zum Nachweis der Harnstoffbildung aus Ammoniaksalzen und Aminosäuren benützte.

Unsere Versuchsanordnung war folgende: Wir töteten das Tier durch Verbluten aus den Carotiden. Nach Eröffnung des Abdomens entnahmen wir ein Stück Darm, um seine anaphylaktische Reaktionsfähigkeit auf homologen Antigenzusatz zu prüfen (s. oben Darmversuche von Massini). Die Vena cava inferior unterhalb des Zwerchfelles und Arteria hepatica werden in situ unterbunden und in die Vena portae und cava, unmittelbar vor ihrem Eintritt ins Herz, Kanülen eingebracht, die mit 1-proz. Natrium citricum-Lösung gefüllt sind, um Blutkoagula zu vermeiden. Darauf wird das Organ aus dem Tiere geschnitten und in eine feuchte Kammer gelegt, die auf einer konstanten Temperatur von 38° gehalten wird. Als Reservoir der Durchströmungsflüssigkeit dient eine in einem Thermostaten (Temperatur 38,39°) stehende Woulffsche Flasche. Durch ihren unteren Tubus wird ein kräftiger Sauerstoffstrom eingeleitet, um das Blut zu arterialisieren. Die Zuleitung von Sauerstoff war stets so stark, daß mindestens die Hälfte des Gefäßes mit Schaum gefüllt war. Die Flüssigkeit wird durch eine kleine Präzisionspumpe der Vena portae zugeführt, und der Druck wird durch Einschalten eines kleinen Windkessels kontinuierlich gemacht. Die Pumpe erlaubt eine außerordentlich feine Regulierung des Hubes, der bei großer Tourenzahl sehr klein gewählt werden kann, damit die Leber so wenig wie möglich Stauung zeigt. Der Abfluß der Leber ergießt sich direkt in die Woulffsche Flasche. Das zuströmende Blut wird durch den Schaum über die ganze Oberfläche der Flüssigkeit in dünner Schicht verteilt, so daß eine gute Arterialisierung garantiert wird.

Die Durchströmung zerfiel in zwei Perioden: in der ersten halben Stunde wiesen wir nach, daß die isolierte Leber imstande war, Harnstoff aus Ammoniaksalzen zu bilden; in der zweiten halben Stunde studierten wir die Wirkung des Antigens auf die Fähigkeit der Harnstoffsynthese. Wir setzten die Durchströmung in Gang. Zuerst durchspülten wir die Leber mit Ringerlösung, bis die Flüssigkeit klar floß. Die Leber wurde durch die Waschung blaß-bräunlichweiß. Das Spülwasser fingen wir ge-

1) Loeffler, Biochem. Zeitschr., Bd. 85, 1918, Heft 3 u. 4, p. 230

trennt auf, es kam nicht mehr zur Verwendung. Wir setzten darauf das defibrinierte, mit Ringerlösung filtrierte Blut eines normalen Meerschweinchens zu und maßen die Abstromgeschwindigkeit aus der künstlich durchbluteten Leber. Wir entfernten erst nach 15 Minuten die erste Kontrollprobe zur Bestimmung des Harnstoffgehaltes. Wir warteten so lange, um eine gleichmäßige Mischung der Flüssigkeit im Apparate zu erzielen. Alle Proben und Zusätze entnahmen oder fügten wir dem Arterialisator zu. Bei Beginn der ersten Periode gaben wir 2,8 g Ammonium lacticum als Ammoniakquelle und 1,7 g Natrium bicarbonicum zu. Dieses wurde zugefügt, um die bei der Harnstoffbildung aus dem Ammoniaksalze entstehende Säure zu neutralisieren. Wir hielten die Durchblutung eine halbe Stunde im Gang, darauf entnahmen wir die zweite Kontrollprobe, fügten 20 ccm Menschen-Ascites zu, durchströmten eine zweite halbe Stunde, pipettierten die dritte Probe und bestimmten wieder die Abflußgeschwindigkeit. Zuletzt zogen wir die im Apparat zurückgebliebene Flüssigkeitsmenge in Rechnung und wogen das in der Leber retinierte Blut. Die Verdunstung wurde in besonderen Kontrollversuchen bestimmt und die Werte in die Bilanz eingesetzt. Im Mittel betrug sie 10 ccm in der halben Stunde. Der Zusatz von Antigen störte die Durchblutungsgeschwindigkeit nicht, wie wir aus mehrfachen Messungen unmittelbar vor und nach dem Serumzusatz konstatierten. Weder das Aussehen der Leber noch der blutigen Flüssigkeit zeigt irgendwelche Veränderung. Das war aus den Angaben von Mauntner und Pick[1]) in den oben erwähnten Versuchen über die durch Shockgifte erzeugten Zirkulationsstörungen vorauszusehen: die Gefäße der Herbivorenleber verhalten sich dem anaphylaktischen Shock gegenüber völlig indifferent.

Zur Bestimmung des Harnstoffgehaltes der Proben wählten wir die Urease-Methode [Kiesel[2])]. Die genaue Technik ist bei Loeffler[3]) beschrieben. Der Harnstoff der Blutproben wird durch das Ferment in Ammoniumkarbonat übergeführt. Das Ammoniak wird mit Kaliumkarbonatlösung durch einen Luftstrom in $^1/_{100}$ n Säure getrieben und mit $^1/_{100}$ n Natronlauge titriert. Zur Bestimmung des präformierten Ammoniakgehaltes wird eine zweite Probe in gleicher Weise behandelt, nur fällt der Zusatz von Urease weg. Die Proben mit Ureasezusatz geben das präformierte und das aus Harnstoff durch Urease gebildete Ammoniak, die Proben ohne Urease geben den Gehalt der Flüssigkeit an präformiertem oder zugesetztem unveränderten Ammoniak. Der Harnstoffgehalt der Flüssigkeit wird angegeben durch den Ammoniakwert der mit Urease behandelten Probe, vermindert um den Ammoniakwert der ohne Zusatz des Ferments behandelten Flüssigkeit. Zur Verarbeitung gelangten je 10 ccm der einzelnen Proben. 0,1 ccm Differenz der beiden Ammoniakwerte entsprechen 0,3 mg Harnstoff pro 100 ccm Flüssigkeit. Alle Bestimmungen

1) Mauntner und Pick, Münch. med. Wochenschr., Jahrg. 62, 1915, No. 34, p. 1141.

2) Kiesel, Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 75, p. 169.

3) Loeffler, Biochem. Zeitschr., Bd. 85, 1918, Heft 3 u. 4, p. 230.

wurden doppelt ausgeführt und nur bei sehr guter Uebereinstimmung der Werte berücksichtigt.

I. Versuche an ausgewaschenen Lebern sensibilisierter Meerschweinchen.

Versuch vom 17. Mai 1918.

Meerschweinchen von 503 g Gewicht, am 15. V. 1918 auf Hunger gesetzt. Zweimal intraperitoneal mit Menschenserum sensibilisiert: 2 ccm am 6. III. 1918, 1 ccm am 31. IV. 1918. Leber von 22 g. Darm reagiert anaphylaktisch und wird antianaphylaktisch.

Flüssigkeitsbilanz.

Zeit	Flüssigkeit	Kubikzentimeter Flüssigkeit	Milligramm Harnstoff	Neubildung Milligramm Harnstoff
4^{20}	Ringerlösung im Apparat	1100	—	—
	Leber ausgewaschen, getrennt aufgefangen	700	—	—
		400	—	—
4^{30}	Zusatz von mit Ringerlösung verdünntem Blut eines normalen Meerschw.	50	—	—
	(Abstrom: 110 ccm pro Minute)	450	21,6	—
4^{45}	Entnahme der Probe I : 4,8 mg Harnstoff pro 100 ccm	90	4,3	—
		360	17,3	—
	Zusatz von Ammonium lacticum 2,8 g, Natrium bic. 1,7 g	70	0	—
		430	17,3	—
	Verlust durch Verdunsten in Kontrollversuchen bestimmt	10	0	—
		420	17,3	} 26,8
			44,1	
5^{15}	Entnahme der Probe II : 10,5 mg Harnstoff pro 100 ccm	100	10,5	—
		320	33,6	
	Zusatz von Menschenascites : 39,0 mg Harnstoff pro 100 ccm	20	7,8	—
		340	41,4	—
	Verlust durch Verdunsten	10	0	—
		330	41,4	} — 0,8
			40,6	
5^{45}	Entnahme der Probe III : 12,3 mg Harnstoff pro 100 ccm	100	—	—
		230	—	—
	(Abstrom: 110 ccm pro Minute) Restflüssigkeit im Apparat und Leber	230	—	—
		0		

Versuch vom 16. Mai 1918.

Meerschweinchen von 497 g Gewicht. Auf Hunger gesetzt am 14. V. 1918. Zweimal intraperitoneal sensibilisiert mit Menschenserum: 2 ccm am 6. III. 1918; 1 ccm am 4. V. 1918. Darm reagiert anaphylaktisch und wird antianaphylaktisch. Leber von 17 g ausgewaschen mit Ringerlösung: 340 ccm. Durchströmung mit 440 ccm mit Ringerlösung verdünntem Blut eines normalen Meerschweinchens. Abstrom: 75 ccm pro Minute. Zusatz von 2,8 g Ammonium lacticum und 1,7 g Natrium bicarbonicum. Bei Beginn der zweiten Periode Zusatz von 20 ccm Menschenascites.

Probe	I	5,4	mg	Harnstoff	in	100	ccm	Flüssigkeit
„	II	12,9	„	„	„	„	„	„
„	III	15,0	„	„	„	„	„	„
Ascites		39,0	„	„	„	„	„	„

I. Periode:	Beginn in	425	ccm	Flüssigkeit	19,0	mg Harnstoff
	Schluß „	425	„	„	54,8	„ „
				Neubildung	35,8	mg Harnstoff
II. Periode:	Beginn in	325	ccm	Flüssigkeit	43,2	mg Harnstoff
	Zusatz von	20	„	Ascites	7,8	„ „
	in	345	ccm	Flüssigkeit	51,0	mg Harnstoff
	Schluß in	345	„	„	51,7	„ „
				Neubildung	0,7	mg Harnstoff

Versuch vom 23. Mai 1918.

Meerschweinchen von 613 g Gewicht. Auf Hunger gesetzt 21. V. 1918. Zweimal intraperitoneal sensibilisiert mit Menschenserum: 2 ccm am 6. III. 1918; 1 ccm am 30. IV. 1918. Darm reagiert anaphylaktisch und wird antianaphylaktisch. Leber von 27 g. Ausgewaschen mit 650 ccm Ringerlösung. Durchströmung mit 500 ccm mit Ringerlösung verdünntem Blut eines normalen Meerschweinchens. Abstrom 105 ccm pro Minute. Zusatz von 2,8 g Ammonium lacticum und 1,7 g Natrium bicarbonicum. Bei Beginn der zweiten Periode Zusatz von 20 ccm Menschenascites.

Probe	I	4,5	mg	Harnstoff	in	100	ccm	Flüssigkeit
„	II	11,1	„	„	„	„	„	„
„	III	13,8	„	„	„	„	„	„
Ascites		39,0	„	„	„	„	„	„

I. Periode:	Beginn in	460	ccm	Flüssigkeit	18,0	mg Harnstoff
	Schluß „	460	„	„	51,1	„ „
				Neubildung	33,1	mg Harnstoff
II. Periode:	Beginn in	350	ccm	Flüssigkeit	40,0	mg Harnstoff
	Zusatz von	20	„	Ascites	7,8	„ „
	in	370	ccm	Flüssigkeit	47,8	mg Harnstoff
	Schluß „	370	„	„	51,0	„ „
				Neubildung	3,2	mg Harnstoff

Versuch vom 20. Juni 1918.

Meerschweinchen von 445 g Gewicht. Auf Hunger gesetzt am 18. VI. 1918. Zweimal intraperitoneal sensibilisiert mit Menschenserum: 2 ccm am 30. V. 1918, 2 ccm am 2. VI. 1918. Darm reagiert anaphylaktisch und wird antianaphylaktisch. Leber von 21 g, ausgewaschen mit 1250 ccm Ringerlösung. Durchströmung mit 535 ccm mit Ringerlösung verdünntem Blut eines normalen Meerschweinchens. Abstrom 160 ccm in der Minute. Zusatz von 2,8 mg Ammonium lacticum und 1,7 g Natrium bicarbonicum. Bei Beginn der zweiten Periode Zusatz von 20 ccm Menschenascites.

Probe	I	3,6	mg	Harnstoff	in	100	ccm	Flüssigkeit
„	II	12.9	„	„	„	„	„	„
„	III	15,0	„	„	„	„	„	„
Ascites		36,0	„	„	„	„	„	„

I. Periode:	Beginn in	485	ccm	Flüssigkeit	15.6	mg	Harnstoff
	Schluß „	485	„	„	62,6	„	„
				Neubildung	47,0	mg	Harnstoff
II. Periode:	Beginn in	375	ccm	Flüssigkeit	49,7	mg	Harnstoff
	Zusatz von	20	„	Ascites	7,2	„	„
	in	395	ccm	Flüssigkeit	56.9	mg	Harnstoff
	Schluß „	395	„	„	59.2	„	„
				Neubildung	2,3	mg	Harnstoff

Resultat der Versuche an ausgewaschenen Lebern sensibilisierter Meerschweinchen, die mit dem Blute normaler Tiere durchströmt wurden:

In der ersten Periode bildet sich in der Leber sensibilisierter Meerschweinchen aus Ammoniumlaktat Harnstoff. Die Menge ist der Größe und dem Gewicht der Tiere entsprechend, wie sie auch Loeffler[1]) in seinen Durchblutungen von Kaninchen- und Hundelebern fand. In der zweiten Periode hemmt der Zusatz von homologem Antigen die Harnstoffsynthese von Lebern sensibilisierter Meerschweinchen („Lebershock"). Zur Erzeugung des anaphylaktischen Shocks ist nicht das ganze Tier notwendig, das einzelne Organ mit seinen Zellen ist an der Reaktion beteiligt. Das Blut scheint bei dem Shock keine Rolle zu spielen, da die Leber von Blut und Serum möglichst ausgewaschen und mit dem Blute eines normalen Meerschweinchens durchströmt wurde.

---

1) Loeffler, s. oben; Biochem. Zeitschr., Bd. 85, 1918, Heft 3 u. 4, p. 230.

Die geringe Harnstoffbildung in der zweiten Periode einzelner Versuche wird durch das Intervall erklärt zwischen Entnahme der Kontrollprobe und der Einwirkung des Serums, das genau pipettiert wird und den Weg vom Arterialisator über die Pumpe und den Windkessel in die Leber zurücklegt. Während dieser Zeit arbeitet die Leber. Die negativen Werte liegen innerhalb der Fehlergrenze.

II. Versuche an nicht ausgewaschenen Lebern sensibilisierter Meerschweinchen.

Versuch vom 10. Mai 1918.

Meerschweinchen von 440 g Gewicht auf Hunger gesetzt am 8. V. 1918. Einmal intraperitoneal sensibilisiert mit Menschenserum: 2 ccm am 6. III. 1918. Darm reagiert anaphylaktisch und wird antianaphylaktisch. Leber von 23 g. Durchströmung mit 555 ccm mit Ringerlösung verdünntem Blut des getöteten Meerschweinchens. Abstrom 60 ccm pro Minute. Zusatz von 2,8 g Ammonium lacticum und 1,7 g Natrium bicarbonicum. Bei Beginn der zweiten Periode Zusatz von 18 ccm Menschenascites.

Probe I	5,1	mg	Harnstoff	in	100	ccm	Flüssigkeit
„ II	9,0	„	„	„	„	„	„
„ III	9,9	„	„	„	„	„	„
Ascites	39,0	„	„	„	„	„	„

I. Periode:	Beginn in	515	ccm	Flüssigkeit	23,3	mg Harnstoff
	Schluß „	515	„	„	46,3	„ „
				Neubildung	23,0	mg Harnstoff
II. Periode:	Beginn in	412	ccm	Flüssigkeit	37,3	mg Harnstoff
	Zusatz von	18	„	Ascites	7,0	„ „
	in	430	mg	Flüssigkeit	44,3	mg Harnstoff
	Schluß „	430	„	„	42,6	„ „
				Neubildung	—1,7	mg Harnstoff

Versuch vom 13. Mai 1918.

Meerschweinchen von 455 g Gewicht. Auf Hunger gesetzt am 11. V. 1918. Zweimal intraperitoneal sensibilisiert mit Menschenserum: 2 ccm am 6. III. 1918; 1 ccm am 30. IV. 1918. Darm reagiert anaphylaktisch und wird antianaphylaktisch. Durchströmung mit 540 ccm mit Ringerlösung verdünntem Blut des Versuchstieres. Abstrom 75 ccm in der Minute. Zusatz von 2,8 g Ammonium lacticum und 1,7 g Natrium bicarbonicum. Bei Beginn der zweiten Periode Zusatz von 20 ccm Menschenascites.

Probe I	6,3	mg	Hbrnstoff	in	100	ccm	Flüssigkeit
„ II	13,5	„	„	„	„	„	„
„ III	15,6	„	„	„	„	„	„
Ascites	39,0	„	„	„	„	„	„

I. Periode:	Beginn in	500	ccm	Flüssigkeit	27,7	mg Harnstoff
	Schluß „	500	„	„	67.5	„ „
				Neubildung	39,8	mg Harnstoff

II. Periode:	Beginn in 390 ccm	Flüssigkeit	54,0 mg	Harnstoff
	Zusatz von 20 „	Ascites	7,8 „	„
	in 410 ccm	Flüssigkeit	61,8 mg	Harnstoff
	Schluß „ 410 „	„	63,9 „	„
		Neubildung	2,1 mg	Harnstoff

Resultat der Versuche an nicht ausgewaschenen Lebern sensibilisierter Meerschweinchen, die mit eigenem Blute durchströmt wurden:

Die Ergebnisse entsprechen den Resultaten der Versuche an ausgewaschenen Lebern sensibilisierter Meerschweinchen, die mit dem Blute normaler Meerschweinchen durchströmt wurden. In der ersten Periode bildet sich der Größe des Tieres entsprechend Harnstoff. In der zweiten Periode tritt eine Hemmung der Harnstoffsynthese durch Zusatz von Menschenascites zur mit Menschenserum sensibilisierten Leber ein.

III. Kontrollversuche an Lebern normaler Meerschweinchen.

Versuch vom 14. Juni 1918.

Meerschweinchen von 364 g Gewicht. Auf Hunger gesetzt am 12. VI. 1918. Leber von 15 g. Ausgewaschen mit 700 ccm Ringerlösung. Durchströmung mit 450 ccm mit Ringerlösung verdünntem Blut des Versuchstieres. Abstrom 120 ccm in der Minute. Zusatz von 2,8 g Ammonium lacticum und 1,7 g Natrium bicarbonicum. Bei Beginn der zweiten Periode Zusatz von 20 ccm Menschenascites.

Probe I	3,0	mg	Harnstoff in 100 ccm	Flüssigkeit
„ II	8,1	„	„ „ „ „	„
„ III	18,3	„	„ „ „ „	„
Ascites	36,0	„	„ „ „ „	„

I. Periode:	Beginn in 430 ccm	Flüssigkeit	10,5 mg	Harnstoff
	Schluß „ 430 „	„	34,8 „	„
		Neubildung	24,3 mg	Harnstoff
II. Periode:	Beginn in 320 ccm	Flüssigkeit	26,7 mg	Harnstoff
	Zusatz von 20 „	Ascites	7,2 „	„
	in 340 ccm	Flüssigkeit	33,9 mg	Harnstoff
	Schluß „ 340 „	„	62,2 „	„
		Neubildung	28,3 mg	Harnstoff

Versuch vom 15. März 1918.

Meerschweinchen von 370 g Gewicht. Auf Hunger gesetzt am 13. III. 1918. Leber von 18 g. Durchströmung mit 560 ccm mit Ringerlösung verdünntem Blut des Versuchstieres. Abstrom 95—100 ccm in der Minute. Zusatz von 2,8 g Ammonium lacticum und 1,7 g Natrium bicarbonicum

sowie von 50 mg Harnstoff. Bei Beginn der zweiten Periode Zusatz von 30 ccm Menschenascites.

Probe	I	15,6	mg	Harnstoff	in	100	ccm	Flüssigkeit	
„	II	18,0	„	„	„	„	„	„	
„	III	21,6	„	„	„	„	„	„	
Ascites		21,3	„	„	„	„	„	„	

I. Periode:	Beginn in	500	ccm	Flüssigkeit	79,4	mg Harnstoff
	Schluß „	500	„	„	90,0	„ „
				Neubildung	10,6	mg Harnstoff
II. Periode:	Beginn in	445	ccm	Flüssigkeit	81,9	mg Harnstoff
	Zusatz von	30	„	Ascites	6,4	„ „
	in	475	ccm	Flüssigkeit	88,3	mg Harnstoff
	Schluß „	475	„	„	102,6	„ „
				Neubildung	14,3	mg Harnstoff

Versuch vom 6. Mai 1918.

Meerschweinchen von 493 g Gewicht. Auf Hunger gesetzt am 4. V. 1918. Leber von 11 g. Durchströmung mit 600 ccm mit Ringerlösung verdünntem Blut des Versuchstieres. Abstrom 60 ccm in der Minute. Zusatz von 2,8 g Ammonium lacticum und 1,7 g Natrium bicarbonicum. Bei Beginn der zweiten Periode Zusatz von 20 ccm Menschenascites.

Probe	I	8,4	mg	Harnstoff	in	100	ccm	Flüssigkeit	
„	II	9,0	„	„	„	„	„	„	
„	III	11,7	„	„	„	„	„	„	
Ascites		39,0	„	„	„	„	„	„	

I. Periode:	Beginn in	605	ccm	Flüssigkeit	45,3	mg Harnstoff
	Schluß „	605	„	„	54,4	„ „
				Neubildung	9,1	mg Harnstoff
II. Periode:	Beginn in	525	ccm	Flüssigkeit	48,1	mg Harnstoff
	Zusatz von	20	„	Ascites	7,8	„ „
	in	545	ccm	Flüssigkeit	55,9	mg Harnstoff
	Schluß „	545	„	„	63,8	„ „
				Neubildung	7,9	mg Harnstoff

Resultate der Kontrollversuche an Lebern normaler Meerschweinchen:

Die Meerschweinchenleber bildet aus Ammoniumlaktat Harnstoff. Die Menge ist dem Gewicht und der Größe des Tieres entsprechend, wie sie auch Loeffler[1]) in seinen Durchblutungen von Kaninchen- und Hundelebern fand. In der zweiten Periode wird so viel Harnstoff gebildet wie in der ersten. Der Serumzusatz zu Lebern normaler Meerschweinchen

1) Loeffler, s. oben; Biochem. Zeitschr., Bd. 85, 1918, Heft 3 u. 4, p. 230.

übt keinen Einfluß aus auf die harnstoffbildende Fähigkeit der Leber. Die Leistungsfähigkeit erfährt durch die Durchströmung keine Schädigung.

IV. Versuche an Lebern sensibilisierter Meerschweinchen mit tropfenweisem Antigenzusatz.

Versuch vom 30. Mai 1918.

Meerschweinchen von 443 g Gewicht. Auf Hunger gesetzt am 28. V. 1918. Zweimal intraperitoneal sensibilisiert mit Menschenserum: 2 ccm am 6. III. 1918; 1 ccm am 30. IV. 1918. Darm reagiert anaphylaktisch und wird antianaphylaktisch. Leber von 20 g, ausgewaschen mit 700 ccm Ringerlösung. Durchströmung mit 450 ccm mit Ringerlösung verdünntem Blut eines normalen Meerschweinchens. Abstrom 100 ccm in der Minute. Zusatz von 2,8 mg Ammonium lacticum und 1,7 g Natrium bicarbonicum. Am Schlusse der ersten Periode wird tropfenweise 20 ccm Menschenascites innerhalb 15 Minuten zugesetzt. Entnahme der Kontrollprobe II darauf nach 10 Minuten, um eine gute Mischung der Flüssigkeit zu erzielen. Die erste Periode dauerte 55 Minuten, die zweite Periode = 30 Minuten.

Probe I	3,6	mg	Harnstoff	in	100	ccm	Flüssigkeit
„ II	10,2	„	„	„	„	„	„
„ III	15,0	„	„	„	„	„	„
Ascites	36,0	„	„	„	„	„	„

I. Periode:	Beginn	in 415 ccm	Flüssigkeit	12,6	mg	Harnstoff
(55 Minuten)	Zusatz	von 20 „	Ascites	7,2	„	„
		in 435 ccm	Flüssigkeit	19,8	mg	Harnstoff
	Schluß	„ 435 „	„	44,4	„	„
			Neubildung	24,6	mg	Harnstoff
II. Periode:	Beginn	in 325 ccm	Flüssigkeit	34,2	mg	Harnstoff
(30 Minuten)	Schluß	„ 325 „	„	48.8	„	„
			Neubildung	14,6	mg	Harnstoff

Versuch vom 18. Juni 1918.

Meerschweinchen von 520 g Gewicht. Auf Hunger gesetzt am 16. VI. 1918. Zweimal intraperitoneal sensibilisiert mit Menschenserum: 2 ccm am 30. V. 1918; 2 ccm am 6. VI. 1918. Darm reagiert anaphylaktisch und wird antianaphylaktisch. Leber von 15 g. Ausgewaschen mit 750 ccm Ringerlösung. Durchströmung mit 350 ccm mit Ringerlösung verdünntem Blut eines normalen Meerschweinchens. Abstrom 150—170 ccm in der Minute. Zusatz von 2,8 mg Ammonium lacticum und 1,7 g Natrium bicarbonicum. Am Schluß der ersten Periode werden tropfenweise 22 ccm Menschenascites innerhalb 20 Minuten zugesetzt. Entnahme der Kontrollprobe II nach 10 Minuten, um eine gute Mischung der Flüssigkeit zu erhalten. Die erste Periode dauerte 50 Minuten, die zweite Periode 30 Minuten.

Probe I	2,7 mg	Harnstoff	in 100 ccm	Flüssigkeit			
„ II	12,9 „	„	„ „	„	„	„	
„ III	16,5 „	„	„ „	„	„	„	
Ascites	36,0 „	„	„ „	„	„	„	

I. Periode:	Beginn	in 298 ccm	Flüssigkeit	6,8 mg Harnstoff
(50 Minuten)	Zusatz	von 22 „	Ascites	7,9 „ „
		in 320 ccm	Flüssigkeit	14,7 mg Harnstoff
	Schluß	„ 320 „	„	41,3 „ „
			Neubildung	26,6 mg Harnstoff
II. Periode:	Beginn	in 210 ccm	Flüssigkeit	28,4 mg Harnstoff
(30 Minuten)	Schluß	„ 210 „	„	34,7 „ „
			Neubildung	6,3 mg Harnstoff

Resultate der Versuche an Lebern sensibilisierter Meerschweinchen mit tropfenweisem Antigenzusatze, die ausgewaschen und mit dem Blute normaler Meerschweinchen durchströmt wurden:

Tropfenweises Zusetzen des Antigens in Dosen, die bei raschem Zufügen die Harnstoffbildung hemmen, läßt den Lebershock nicht zustande kommen: es wird Antianaphylaxie erzeugt. In der zweiten Periode wird der Größe des Tieres entsprechend Harnstoff gebildet. (Die geringere Harnstoffbildung im Versuche vom 18. VI. 1918 erklärt sich dadurch, daß die Leber nicht vollständig antianaphylaktisch war.) Da die Antianaphylaxie an ausgewaschenen, mit dem Blute normaler Meerschweinchen durchströmten Lebern statthat, so ist der Schluß nicht zu umgehen, daß der Shock eine zelluläre Reaktion darstellt ohne Beteiligung des eigenen Blutes.

Analog dem Lebershock kann Antianaphylaxie nicht nur am ganzen Tiere erzeugt werden, sondern jedes einzelne Organ ist an der Reaktion beteiligt.

Die Resultate an der Leber entsprechen denen von Ban[1]), der mit dem isolierten, in Ringerlösung suspendierten Darme Antianaphylaxie erzielte. Er verhindert durch sehr langsames Zufließenlassen des Serums in Dosen, die zur Auslösung einer Reaktion genügen, die Kontraktionen.

Gestützt auf Tierexperimente, empfahlen manche Autoren die Methode der langsamen Injektion des Serums in der Therapie. Friedberger und Mita[2]) konstatierten, daß bei gegen Serum überempfindlichen Meerschwein-

1) Ban, Inaug.-Dissertation der Med. Universitätsklinik Basel, 1918.

2) Friedberger und Mita, Deutsche med. Wochenschr., Bd. 38, 1912, p. 204.

chen bei langsamer Injektion des betreffenden Serums in die Blutbahn Dosen vertragen werden, die die sonst tödliche ganz bedeutend übersteigen. Besredka und Steinhardt[1]) erzeugten Unempfindlichkeit, wenn sie vor der zweiten Injektion eine kleine Serummenge subkutan oder intracerebral gaben, oder die Gesamtmenge von Heilserum nicht auf einmal, sondern fraktioniert einspritzten (méthode des doses subintrantes). Weil[2]) findet, daß die mit Antigen vorbehandelten Meerschweinchen gegen intraperitoneale Reinjektion refraktär sind, daß sie aber durch intravenöse auch kleinere Dosen akut getötet werden. Er hält den freien Antikörper in der Blutbahn für genügend, um das allmählich von der Bauchhöhle resorbierte Antigen abzusättigen, aber unzureichend, um dasselbe bei intravenöser Injektion von den Körperzellen abzuhalten.

Schlußbetrachtungen.

Die Methode, die Loeffler zum Nachweis der Harnstoffbildung aus Ammoniaksalzen bei der isolierten, überlebenden Hunde- und Kaninchenleber anwandte, läßt sich zur Durchblutung von Meerschweinchenlebern benutzen. Wir untersuchten die Harnstoffsynthese aus Ammoniumlaktat in langdauernden Durchströmungsversuchen in verschiedenen Modifikationen:

1) an ausgewaschenen Lebern sensibilierter Meerschweinchen, die mit Blut normaler Tiere durchströmt wurden, mit und ohne Serumzusatz;

2) an nicht ausgewaschenen Lebern sensibilisierter Meerschweinchen, die mit ihrem eigenen Blute durchströmt wurden, mit und ohne Serumzusatz;

3) an Lebern normaler Meerschweinchen mit und ohne Serumsatz;

4) an Lebern von Meerschweinchen, die ausgewaschen und mit dem Blute normaler Meerschweinchen durchströmt wurden, mit und ohne homologen Antigensusatz, der langsam tropfenweise erfolgte.

Wir fanden bei der normalen sowie bei der sensibilisierten Leber regelmäßig der Größe des Tieres entsprechende Mengen von Harnstoffbildung in Versuchen, die bis $1^1/_2$ Stunden dauerten. Die normale Leber wird durch Serumzufuhr in ihrer

---

1) Besredka et Steinhardt, Annales de l'Institut Pasteur, T. 21, 1907, p. 117 et 384.

2) Weil, s. oben l. c.

synthetischen Fähigkeit der Harnstoffbildung nicht gehemmt, die Ausschläge sind vor und nach dem Eiweißzusatz gleich groß. Andere Ergebnisse erzielten wir dagegen bei den Lebern sensibilisierter Tiere: vor der Zufuhr des homologen Antigens bildet die Leber der Größe des Tieres entsprechend Harnstoff, nach dem Zusatz verliert aber die Leber die Fähigkeit der Harnstoffsynthese. Die Kontrollproben zeigen keinen vermehrten Gehalt an Harnstoff. Wir nennen dieses Phänomen „Lebershock", da er den Parallelismus zur Darstellung bringt zwischen dem Symptomenkomplex, den wir beim lebenden Tiere anaphylaktischen Shock nennen, und der Störung dieser lebenswichtigen Funktion. Die Hemmung beweist uns, daß sich die Leber aktiv sensibilisieren läßt, ähnlich wie Lunge, Darm, Uterus etc. Das einzelne Organ erleidet durch die Präparierung mit Eiweiß eine solche Veränderung, daß es bei homologem Serumzusatz anaphylaktisch reagiert. Das Fehlen der Harnstoffbildung im Lebershock zeigt uns die wichtige Rolle, die die Leber beim Zustandekommen des anaphylaktischen Symptomenkomplexes des lebenden Tieres spielt. Diese Hemmung fassen wir als ein Symptom des Shocks der Zellen auf, da eine der wichtigsten Funktionen des Lebergewebes ausfällt.

Friedberger[1]) sieht keinen strikten Beweis in den Versuchen von Dale, der die Anaphylaxie lediglich oder vorzüglich für einen sich in den Zellen abspielenden Vorgang hält: „Dagegen spricht einmal die Tatsache, daß wir überhaupt nur eine sehr geringfügige Störung am präparierten Darm und Uterus erzielen können. Wir haben einen momentanen Stillstand der Bewegungen, dann aber schreibt das Organ wieder vollkommen und noch stundenlang nach dieser leichten Intoxikation in normalen Kurven. Weder Dale noch mir ist es gelungen, ein Organ auch mit großen Serummengen zum vollen Sistieren der Bewegungen zu bringen." Unsere Experimente widerlegen die Kritik von Friedberger. Die Hemmung der Harnstoffsynthese bei homologer Antigenzufuhr ist keine kurzdauernde, sich wiederherstellende Störung vorüber-

1) Friedberger und Kumagai, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., Bd. 22, 1914, p. 269.

gehender Natur (s. Versuche Reihe I und II), wie in den Versuchen von Dale am Uterus, Massini am Darm etc., sondern ein völliges Sistieren der Funktion. Das Fehlen der Harnstoffbildung ist nicht unwesentlich. Ein in den Lebenshaushalt des Tieres eingreifender Stoffwechselprozeß wird ausgeschaltet. Wir konnten in unserer Periode, die eine halbe Stunde dauerte, keine Wiederaufnahme der Tätigkeit beobachten. Es handelt sich auch nicht um eine sehr empfindliche Funktion, da erhebliche Säuremengen keine Schädigung der Harnstoffsynthese bewirken können [Loeffler[1])]. Zum Schlusse sei bemerkt, daß wir alle Experimente veröffentlichten, die wir anstellten.

Unsere Versuche stellen ferner einen Beweis für den zellulären Sitz der Reaktion dar. Die Leber wurde ausgewaschen und mit dem Blute normaler Meerschweinchen durchspült (s. Versuche der Reihe I). Diese Waschung erfolgte mit einem Vielfachen (bis 1250 ccm Ringerlösung) der Blutmenge, die das Tier besitzt. Die Flüssigkeit strömte schon nach 100 bis 150 ccm klar aus der Leber. Allerdings erhebt Friedberger gegen die für die zelluläre Theorie so wichtigen Versuche von Dale einen technischen Einwand, nämlich den, daß es praktisch unmöglich ist, Organe von ihren Serumresten zu befreien. Diese Kritik hat keine große Berechtigung. Da die retinierte Blutmenge äußerst klein ist, muß die Giftmenge, die sich aus diesen durch die Ausspülung nicht erfaßten Blut- und Serummengen bildet, sicherlich sehr gering sein. Wenn sie höchstens noch die kurzdauernden Störungen des ausgewaschenen Uterus und Darmes zu erklären vermag, so kann sie schwerlich die andauernde Hemmung der Leber bewirken. Die Harnstoffbildung ist keine sehr empfindliche (s. oben), aber lebenswichtige Funktion, die sich während unserer Periode der halbstündigen Durchströmung nicht wieder einstellt. Die mit ihrem eigenen Blute durchflossene Leber (s. Versuche der Reihe II) und die ausgewaschene, mit dem Blute normaler Meerschweinchen durchströmte Leber (s. Versuch der Reihe I) weisen eine Hemmung der Harnstoffbildung auf. Der Ausschlag ist bei beiden gleich groß, in der letzteren

1) Loeffler, s. oben l. c.; Biochem. Zeitschr., Bd. 85, 1918, Heft 3 u. 4, p. 230.

Versuchsanordnung auf keine Fälle kleiner. Es kann daher das Blut des sensibilisierten Tieres keine wesentliche Beteiligung am Zustandekommen des anaphylaktischen Shocks beanspruchen, die zellulären Vorgänge müssen die Hauptrolle spielen. Wenn die Anaphylaxie durch ein Blutgift bedingt wäre, erwarten wir im Gegenteil, daß die noch Spuren von eigenem Blute enthaltende Leber ohne Shock in den Zustand der Antianaphylaxie übergeht, d. h. Harnstoff weiterbildet. Beim lebenden sensibilisierten Tiere und auch bei der isolierten Leber verhindern (s. Versuch der Reihe IV vom 30. V. 1918) oder vermindern (s. Versuch Reihe IV vom 18. VI. 1918) kleine, langsam einwirkende Dosen von homologem Antigen den Shock. Die ausgewaschene Leber enthält nur wenig Antikörper in ihren kleinen retinierten Blutmengen, die sich an der Noxenbildung beteiligen. Die geringe Giftmenge sollte auch hier in analoger Weise den Shock nicht zustande kommen lassen und Antianaphylaxie erzeugen. Das ist aber nicht der Fall. Der Lebershock ist in voller Deutlichkeit ausgeprägt.

Parallel wie am lebenden sensibilisierten Tier kann die Leber ohne Lebershock antianaphylaktisch gemacht werden (s. Versuche der Reihe IV). Durch langsames Zutropfen des homologen Antigens in Dosen, die bei raschem Zusatz den Lebershock hervorrufen, können wir die harnstoffbildende Fähigkeit der Leber erhalten. Auch in diesem Falle darf dem Blute keine essentielle Rolle zugesprochen werden: die Antianaphylaxie kommt an der ausgewaschenen Leber zustande, die mit dem Blute eines normalen Tieres durchströmt wird.

Zusammenfassung.

I. Die überlebende isolierte Leber des Meerschweinchens hat in Durchblutungsversuchen die Fähigkeit, aus zugesetztem Ammoniumlaktat Harnstoff zu bilden. Die Menge entspricht der bei Lebern von Hunden und Kaninchen gefundenen.

II. Die isolierte überlebende Leber von mit Menschenserum sensibilisierten Meerschweinchen reagiert bei homologem Antigenzusatz mit einer Hemmung der Harnstoffsynthese („Lebershock“):

a) bei nicht ausgewaschenen, mit eigenem Blute durchströmten Lebern;

b) bei ausgewaschenen, mit dem Blute eines normalen Meerschweinchens durchströmten Lebern.

Die Störung ist nicht nur momentan, sondern andauernd. Lebern normaler Meerschweinchen bilden Harnstoff bei Serumzusatz.

III. Der tropfenweise homologe Antigenzusatz in Dosen, die bei raschem Zufügen die Harnstoffsynthese hemmen, läßt den Lebershock nicht zustande kommen, die harnstoffbildende Fähigkeit bleibt erhalten: wir erzeugen Antianaphylaxie.

IV. Die Leber läßt sich aktiv sensibilisieren, sie reagiert mit „Lebershock“ und kann antianaphylaktisch gemacht werden.

V. Der Leber fällt eine wichtige Rolle im anaphylaktischen Symptomenkomplex des Meerschweinchens zu.

VI. Die Tatsache, daß das eigene Blut und Serum des Tieres bei der Hemmung der Harnstoffsynthese beim Lebershock und bei der Antianaphylaxie der Leber keine Rolle spielt, spricht für den zellulären Sitz der Reaktion.

(G. C.)

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozenten Dr. Rudolf Massini in Basel für die Anregung zu dieser Arbeit sowie für seine Ratschläge und seine Hilfe meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Ferner danke ich bestens Herrn Privatdozenten Dr. Wilhelm Loeffler in Basel für seine Unterstützung bei den Versuchen.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.